



©Derwent Information

Anti:acne preparations contg. benzoyl peroxide - in combination with palmitoyl-collagen acid, glycyrrhetinic acid, bisabolol or meristem extract (BE 21.5.84)

Patent Number: DE3341979

International patents classification: A61K-007/40 A61K-031/12 A61K-035/78 A61K-037/12 C07C-000/00

• Abstract :

DE3341979 A Prepns. contain (A) 1-20 wt.% benzoyl peroxide and (B) at least one further active substance selected from palmitoyl-collagen acid, glycyrrhetinic acid, bisabolol and meristem extract.

Components A and B exert a synergistic and complementary anti-acne effect. The prepns are stable and facilitate the effective treatment of acne without the side-effects usually associated with benzoyl peroxide.

The benzoyl peroxide concn. is pref. 2.5-10 wt.%. Component B is pref. present in a concn. of 0.1-15 wt.% (palmitoyl-collagen acid pref. 2-15 wt.%, glycyrrhetinic acid, pref. 0.1-3 wt.%, bisabolol pref. 0.5-5 wt.%, meristem extract pref. 1-10 wt.%). (0/0)

GB2130486 B A composition suitable for application to the skin which contains from 1 to 20% by weight of benzoyl peroxide and at least one other active principle which is palmitoylcollagenic acid, glycyrrhetinic acid, bisabolol or a water soluble meristem extract.

DE3341979 C Dermatological compsn. comprises benzoyl peroxide (1-20 wt.%) and palmitycollagenic acid, glycirrhetinic acid, bisabolol and/or myristic extract (0.1-15 wt.%) as the active components, dispersed with the usual carriers and opt. additives.

USE - The prods. are local therapeutics for acne.

(4pp)

US4545990 A New anti-acne compsn. for local treatment comprises (a) 1-20 wt.% of benzoyl peroxide, and (b) 0.1-15 wt.% of 1 or more other active principle to suppress or eliminate skin irritating action of (a). Cpd. (b) comprises (1) collagenic palmitoyl acid, glycyrrhetinic acid, bisabolol of formula (I), or a meristem extract obtd. as a water soluble extract from root tip of leaf-bearing trees; and (2) 3,4,5-trihydroxybenzoic acid or gallic acid, in an ointment, emulsion or gel.

• Patentee & Inventor(s):

Patent assignee: (OREA) L'OREAL SA

Inventor(s): AYACHE L; LEFOYERDE C; TISSEYRE JP

ADVANTAGE - Compsn. is applied at least once a day on acne lesions at a rate 0.5-10 mg per sq. cm over a 2-4 week period w.r.t. area of skin affected.

(4pp)

Publication data:

Patent Family: DE3341979 A 19840524 DW1984-22 16p * AP:

1983DE-3341979 19831121

BE-898268 A 19840521 DW1984-23 AP: 1983BE-0898268

19831121

GB2130486 A 19840606 DW1984-23 AP: 1983GB-0031039

19831121

NL8304001 A 19840618 DW1984-28 AP: 1983NL-0004001

19831121

JP59108716 A 19840623 DW1984-31 AP: 1983JP-0217947

19831121

US4545990 A 19851008 DW1985-43 AP: 1983US-

0553977 19831121

GB2130486 B 19860521 DW1986-21 CH-657987 A 19861015 DW1986-46 DE3341979 C 19900201 DW1990-05 IT1173681 B 19870624 DW1990-23

Priority nº: 1982LU-0084485 19821122 Covered countries: 8

Publications count: 10

· Accession codes :

Accession Nº: 1984-135309 [22] Sec. Acc. nº CPI: C1984-057038

• Derwent codes :

Manual code: CPI: B04-A07F B04-B04A B09-B B10-A04 B10-J02 B12-A07

Derwent Classes: B05

• Update codes :

Basic update code: 1984-22 Equiv. update code: 1984-23; 1984-28;

1984-31; 1985-43; 1986-21; 1986-46; 1990-

05; 1990-23

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(9) BUNDESREPUBLIK







DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT (2) Aktenzeichen:

P 33 41 979.5

Anmeldetag:

21. 11. 83

(43) Offenlegungstag: 24. 5.84 (6) Int. Cl. 3:

A 61 K 31/12

A 61 K 31/045 A 61 K 35/78 A 61 K 31/19

3 Unionspriorität: 3 3 3



22.11.82 LU 84485

(7) Anmelder:

L'Oreal, Paris, FR

(74) Vertreter:

Berg, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Stapf, O., Dipl.-Ing.; Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem. Dr.jur. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

(7) Erfinder:

Le Foyer De Costil, Carol, 75015 Paris, FR; Ayache, Liliane, 75012 Paris, FR; Tisseyre, Jean-Paul, 92210 St-Cloud, FR

(5) Neues Antiakne-Mittel auf Basis von Benzoylperoxid und mindestens eines weiteren Wirkstoffes

Zubereitung auf Basis von Benzoylperoxid für die lokale Behandlung der Akne.

Diese Zubereitung ist dadurch charakterisiert, daß sie 1 bis 20 Gew.-% Benzoylperoxid und mindestens einen weiteren Wirkstoff (aktives Prinzip) aus der Gruppe Palmitoylkollagensäure, Glycirrhetinsäure, Bisabolol und Meristemextrakt enthält.

ORIGINAL INSPECTED

Patentansprüche

- 1 1. Zubereitung (Mittel) für die lokale Behandlung der Akne ne auf Basis von Benzoylperoxid, dadurch gekennzeichnet, daß sie (es) 1 bis 20 Gew.-% Benzoylperoxid und mindestens einen weiteren Wirkstoff, ausgewählt aus der Gruppe Palmitoylkollagensäure, Glycirrhetinsäure,
 Bisabolol und Meristemextrakt, enthält.
- Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Benzoylperoxidkonzentration vorzugsweise zwischen
 2,5 und 10 Gew.-% liegt und daß diejenige des Wirkstoffes zwischen 0,1 und 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, liegt.
 - 3. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Palmitoylkollagensäure in einer Konzentration zwischen 2 und 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, vorliegt.
- 4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Glycirrhetinsäure in einer Konzentration zwischen 0,1 und 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, vorliegt.

- 1 5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Bisabolol in einer Konzentration zwischen 0,5 und 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht 5 der Zubereitung, vorliegt.
- 6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Meristemextrakt in Form einer

 0,4 %igen wäßrigen Lösung und in einer Konzentration zwischen 1 und 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, vorliegt.
- 7. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Pomade (Salbe),einer Emulsion oder eines Gels vorliegt.
- 8. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Konservierungsmittel, Pigmente, Feuchthaltemittel, Beschwerungsmittel,
- 25 wie z.B. Talk, Nylon-, Stärke- oder Polyethylenpulver, enthält.

MAUERKIRCHERSTRASSE 45 · 8000 MÜNCHEN 80 -3 -

Anwaltsakte 33 136

21. November 1983

L'OREAL 14, rue ROYALE F-75008 PARIS

Neues Antiakne-Mittel auf Basis von Benzoylperoxid und mindestens eines weiteren Wirkstoffes

Priorität:

Luxemburg vom 22. November 1982 Nr. 84485

V/H/mi

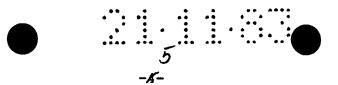
1

Beschreibung

- Die Erfindung betrifft ein neues Antiakne-Mittel bzw.

 eine neue Antiakne-Zubereitung auf Basis von Benzoylperoxid in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff (aktiven Prinzip), das (die) die Erzielung eines
 synergistischen sowie Komplementär-Effekts bei der Behandlung der Akne erlaubt.
- Die Akne, die insbesondere bei jungen Menschen im Alter
 von etwa 14 bis 30 Jahren auftritt, hat ihre Ursache im
 wesentlichen in einer Hormonstörung, die sich darin äußert,
 daß auf dem Gesicht, dem Hals und gegebenenfalls dem Rücken
 sowie der Brust Knoten, schwarze Punkte oder Pusteln
 auftreten, wobei die Talgdrüsen direkt von dem androgenen
 Hormonsystem kontrolliert werden.
- Dieses Auftreten der Akne ist das Ergebnis einer Hyperkeratinisierung der Talgdrüsengänge, die zu einer solchen Verengung führt, daß der Talg nicht mehr frei austreten kann und dadurch ein Milieu entsteht, das für die bakterielle

 Vermehrung günstig ist.
- Es sind bereits verschiedene Therapiemittel für die Behandlung der Akne vorgeschlagen worden, um die Verstopfung des Follikelganges zu verhüten oder den Bakterieninfektionen, die Entzündungsphänomene hervorrufen, ent-



1 gegenzuwirken.

Die therapeutischen Mittel, welche die Verstopfung des

5 Follikelganges verhüten, sind unter der Bezeichnung keratolytische Agentien bekannt und unter diesen sind zu nennen Schwefel, Resorcin, Salicylsäure und Benzoylperoxid.

Bei der Behandlung der Akne hat sich Benzoylperoxid als ein wirksames keratolytisches Agens erwiesen, das auch antibakterielle Eigenschaften aufweist, das jedoch bestimmte Nebenwirkungen mit sich bringt derart, daß seine Anwendung bei bestimmten Patienten nicht angezeigt ist.

Benzoylperoxid ruft nämlich insbesondere Reizungen hervor und verursacht Jucken, selbst wenn es in verhältnismäßig geringen Konzentrationen angewendet wird.

Um diese Reizungsphänomene zu vermeiden, wurde bereits vor25 geschlagen, Benzoylperoxid mit bestimmten Agentien, wie
z.B. Salicylsäure oder Guanidinderivaten, zu kombinieren,
diese Zubereitungen führten jedoch nicht zu vollständig
zufriedenstellenden Ergebnissen, insbesondere im Hinblick
auf die Sensibilisierung der Haut gegenüber Benzoylperoxid.

Die vorliegende Erfindung betrifft nun ein neues Antiaknemittel bzw.eine neue Antiakne-Zubereitung, das (die) als keratoly35
tisches Agens Benzoylperoxid sowie einen weiteren Wirkstoff (aktives Prinzip) enthält, der einen synergistischen

- 1 Effekt sowie einen Komplementäreffekt bei der Behandlung der Akne hervorrufen kann.
- Die durchgeführten verschiedenen Versuche haben gezeigt, daß die Mittel bzw. Zubereitungen stabil sind und gleichzeitig die wirksame Behandlung der Akne erlauben, ohne daß die für Benzoylperoxid bekannten Nebenwirkungen auftreten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue Zubereitung bzw. ein neues Mittel für die lokale Behandlung der Akne auf Basis von Benzoylperoxid, die (das) 1 bis 20 Gew.-% Benzoylperoxid und mindestens einen weiteren Wirkstoff (aktives Prinzip), ausgewählt aus der Gruppe Palmitoylkollagensäure, Glycirrhetinsäure, Bisabolol und Meristemextrakt, enthält.

Diese verschiedenen Wirkstoffe haben eine günstige Wirkung auf die durch Benzoylperoxid hervorgerufene Reizung,

so daß die erfindungsgemäßen Mittel bzw. Zubereitungen ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen verwendet werden können und ohne daß es erforderlich ist, die Behandlung unter medizinischer Überwachung durchzuführen.

30

35

10

Erfindungsgemäß liegt die Benzoylperoxidkonzentration vorzugsweise zwischen 2,5 und 10 Gew.-% und diejenige des Wirkstoffes (aktiven Prinzips) liegt vorzugsweise zwischen 0,1 und 15 Gew.-%. Benzoylperoxid wird vorzugsweise in Form eines feinteiligen Pulvers in trockenem oder feuchtem Zustand, insbesondere in feuchtem Zustand, verwendet.

- Die Palmitoylkollagensäure ist eine Substanz, die durch Kombinieren von Palmitinsäure mit Fraktionen von Kollagen aus Tierhäuten und insbesondere durch Einwirkung von Palmitoylchlorid auf Kollagene, die vorher auf chemischem oder enzymatischem Wege hydrolysiert worden sind, erhalten wird.
- Die Palmitoylkollagensäure liegt in Form eines in Wasser unlöslichen, in üblichen Lösungsmitteln teilweise löslichen wachsartigen Feststoffes vor, dessen Schmelzpunkt zwischen 65 und 75°C, je nach Dimension der an die Carbonylgruppe der Carboxylgruppe der Fettsäure gebundenen Peptide, liegt.
- Die erfindungsgemäß verwendete Palmitoylkollagensäure ist insbesondere in der FR-PS 1 431 698 beschrieben.
 - Ihre Konzentration in der erfindungsgemäßen Antiakne-Zu-5 bereitung liegt vorzugsweise zwischen 2 und 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.
- Bei der Glycirrhetinsäure handelt es sich um eine aus Süßholzwurzeln extrahierte natürliche Säure mit der Summenformel C₃₀H₄₆O₄ (Molekulargewicht 470), die in der 18 x -Form (F. 335°C) oder in der 18ß-Form (F. 296°C) vorliegen kann.

Erfindungsgemäß wird die Glycirrhetinsäure vorzugsweise

- in einer Konzentration zwischen 0,1 und 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, verwendet.
- 5 Bei dem Bisabolol handelt es sich um einen tertiären, ungesättigten tricyclischen Sesquiterpenalkohol der Formel

15

20

30

Summenformel C₁₅H₂₆O (Molekulargewicht 222).

Das ist eine viskose, farblose, schwach gelbliche Flüssigkeit, deren essentielles Kamillenöl bis zu 50 % Bisabolol in der (-)-x-Form enthalten kann.

Die erfindungsgemäße Antiakne-Zubereitung enthält vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-% Bisabolol, bezogen auf das Gesamt-25 gewicht der Zubereitung.

Bei dem Meristemextrakt handelt es sich um einen in Wasser löslichen Extrakt, der aus Wurzelspitzen von Laubbäumen (Angiosperme) stammt und in Form einer dunkelbraunen Flüssigkeit mit einem schwachen, jedoch charakteristischen Geruch vorliegt.

Der Meristemextrakt ist im wesentlichen charakterisiert durch seinen Gehalt an 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure oder

l Gallussäure.

Erfindungsgemäß enthält die Antiakne-Zubereitung 1 bis 10

5 Gew.-% Meristemextrakt in Form einer wäßrigen Lösung mit

0,4 Gew.-% reinem Extrakt, wobei diese Lösung einen pH-Wert

zwischen 6 und 7 und einen Brechungsindex (n_D²⁰) zwischen

1,310 und 1,360 hat.

10

Die erfindungsgemäße Antiakne-Zubereitung kann in verschiedenen Formen, insbesondere in Form einer Pomade (Salbe), einer Emulsion oder eines Gels, vorliegen.

15

20

Der hier verwendete Ausdruck "Pomade" umfaßt Zubereitungen, wie Cremes, die absorbierbare ölhaltige Basen, wie z.B. Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole sowie Mischungen davon, enthalten.

Diese Pomaden können hergestellt werden durch Dispergieren von Benzoylperoxid und des damit kombinierten Wirkstoffes (aktiven Prinzips) in einer geeigneten Basis, wie Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole und Mischungen davon. Das Benzoylperoxid und der Wirkstoff werden fein verteilt mittels einer Kolloidmühle unter Verwendung von beispielsweise schwach flüssigem Vaseline als Dispergiermittel vor dem Dispergieren in der Basis für die Pomaden (Salben).

35

Die Emulsionen, ob sie nun solche vom Öl-in-Wasser-Typ oder solche vom Wasser-in-Öl-Typ sind, werden hergestellt durch Dispergieren von Benzoylperoxid in der wäßrigen -8-

Phase und der damit assoziierte Wirkstoff wird als Funktion seiner Affinität entweder in der Fettphase oder in der wäßrigen Phase dispergiert, bevor die Emulsion hergestellt wird.

Das Gewichtsverhältnis zwischen Fettphase und wäßriger Phase liegt im allgemeinen zwischen 95:5 und 25:75.

10

Unter den verschiedenen ölen, welche die ölphase bilden können, können insbesondere die folgenden Produkte verwendet werden:

- tierische Öle wie Lanolin, Perhydrosqualen,
 - pflanzliche öle, wie süßes Mandelöl, Avokadoöl, Rizinusöl, Olivenöl, Traubenkernöl, Nelkenöl, Rapsöl, Erdnußöl, Maisöl, Nußöl, Jojobaöl, Carthaminöl, Weizenkeimöl, Karité-Butteröl und das Fett von Shorea robusta,
 - mineralische öle, wie z.B. Paraffinöl,
 - Siliconöle, die in den anderen ölen löslich sind.

25

20

Man kann auch bestimmte synthetische Produkte, wie z.B. gesättigte Ester und insbesondere Isopropylpalmitat, Isopropyl-, Butyl- und Cetylmyristat, Hexadecylstearat,

- Ethylpalmitat sowie Triglyceride von Octan- und Decansäure und Cetylrizinoleat, Purcellin-Öl und hydriertes Polyisobuten, verwenden.
- Die Ölphase der Emulsionen kann auch bestimmte Wachse und insbesondere Carnaubawachs, Bienenwachs, Ozokeritwachs oder Cardelillawachs, enthalten.

BAD ORIGINAL

- Diese Zubereitungen können in Form von Emulsionen auch weitere Zusätze, wie z.B. Konservierungsmittel, Pigmente, Feuchthaltemittel, Beschwerungsmittel, wie z.B. Talk, Nylon-,
- 5 Stärke-Polyethylenpulver und dgl., enthalten.

Bei den Gelen handelt es sich um halbfeste Präparate, die durch Gelierung einer Suspension von Benzoylperoxid und

10 eines damit assoziierten Wirkstoffes mit Hilfe von Gelierungsmitteln, wie z.B. "Bentone-Gel", vertrieben von der Firma NL INDUSTRIES, in einer Fettphase oder vernetzter Polyacrylsäure in einer wäßrigen Phase, z.B. einer solchen, wie sie von der Firma GOODRICH unter der Bezeichnung Carbopol 940 oder 941 vertrieben wird und in neutralisierter Form verwendet wird, hergestellt werden.

Gewünschtenfalls kann in das Gel auch ein nicht-ionisches oberflächenaktives Agens eingeführt werden, das ein besseres Dispergieren erlaubt und das Benzoylperoxid besser verfügbar macht. Man kann auch einen niederen aliphatischen Alkohol, wie z.B. Ethanol, in einem Mengenanteil von 5 bis 40 %, sowie gegebenenfalls ein Siliconöl, Glykole, wie Polypropylen- oder Polyethylenglykole, einarbeiten.

Bei der Behandlung der Akne werden die vorstehend definierten Zubereitungen mindestens einmal pro Tag auf die Verletzungen in einer Menge von 0,5 bis 10 mg/cm² aufgetragen, wobei die Dauer der Behandlung in der Größenordnung von 2 bis 4 Wochen, je nach befallenen Hautzonen, liegen kann.

30

Nachstehend werden zur Erläuterung der Erfindung einige Beispiele für erfindungsgemäße Antiakne-Zubereitungen angegeben, auf die die Erfindung jedoch keineswegs beschränkt ist.

Beispiel 1

5

Erfindungsgemäß stellt man ein Antiakne-Gel her, indem man die folgenden Komponenten miteinander mischt:

	Carbopol 940 (Polyacrylsäum der Firma GOODRICH)	e,	vertrieben	von	1	g	
15	Triethanolamin q.s.p.	pН	5		0,3	g	
	Propylenglykol				12	g	
	Glycerin				5	g	
	Konservierungsmittel				0,3	g	
20	Benzoylperoxid				10	g	
	Bisabolol				2	g	
	Wasser q.s.p.			1	00	g	

In diesem Beispiel kann man das Bisabolol zweckmäßig durch 25 2 g Glycirrhetinsäure ersetzen.

Beispiel 2

30 Erfindungsgemäß stellt man eine Creme in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion her, indem man die folgenden Komponenten miteinander mischt:

1 .	Polyethylenglykolstearat, oxyethyleniert mit 20 Mol Ethylenoxid	3,85	g	
	Mischung aus Glycerinmono- und -distearat	0,7	g	
	Cetylalkohol	2,45	g	
5	Vaselineöl	10	g	
•	Mischung aus 90 % Stearylalkohol und 10 % Natriumlaurylsulfat, vertrieben unter der Bezeichnung "Sinnowax SX" von der Firma HENKEL	4	g	
10	Siliconöl	0,2	g	
	Konservierungsmittel	0,3	g	
15	Xanth angummi	1	g	
	Benzoylperoxid	8	g	
	Palmitoylkollagensäure	8	g	
	Wasser q.s.p.	100	g	

20 Beispiel 3

Erfindungsgemäß stellt man eine Antiakne-Creme her, indem man die folgenden Komponenten miteinandermischt:

25	Polyethylenglykolstearat, oxyethyleniert mit 20 Mol Ethylenoxid	6	g
	Mischung aus Glycerinmono- und -distearat	1,1	g
	Cetylalkohol	3,8	g
30	süßes Mandelöl	8	g
30	Isopropylmyristat	8	g
	"Sinnowax SX" (vgl. Beispiel 2)	4	g
35	Carbopol 941 (neutralisiert mit Trietha- nolamin)	0,2	g
	Benzoylperoxid	10	g

0.3 g

wäßriger MERISTEM-Extrat (Lösung mit 1 0,4 % reinem Extrakt in wäßriger Lösung) ("MERISTEM-Extrait", vertrieben von der 10 Firma GRAU AROMATICS) Konservierungsmittel 5 100

Beispiel 4

Wasser q.s.p.

10 Erfindungsgemäß stellt man ein Antiakne-Gel her, indem man die folgenden Komponenten miteinander mischt:

	Veegum HV	0,9 9	3
15	Xanthangummi	0,4 9	3
	Propylenglykol	10 g	J
	Glycerin	6 9	3
20	Konservierungsmittel	0,3	3
	Benzoylperoxid	12 9	3
	Bisabolol	1,5	3
	Wasser q.s.p.	100	3

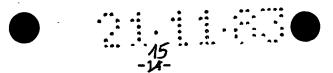
25 Beispiel 5

30

Erfindungsgemäß stellt man ein Antiakne-Gel her, indem man die folgenden Komponenten miteinander mischt:

	Xanthangummi	1,5	g
	Propylenglykol	. 12	g
	Glycerin	3	g
35	Tween 20 (polyoxyethyleniertes Sorbitan-monooleat)	2	g
	Konservirungsmittel	0,3	g

BAD ORIGINAL



Benzoylperoxid 8 g
Glycirrhetinsäure 2 g
Wasser q.s.p. 100 g

Beim täglichen Auftragen der Zubereitungen der obengenannten Beispiele 1 bis 5 auf die Akneerkrankungen des Gesichts und des Halses und bei Fortsetzung der Behandlung für einen Zeitraum von etwa 3 Wochen stellt man eine sehr deutliche Besserung fest, wobei die meisten der Verletzungen verschwunden sind. Die Zubereitungen werden darüber hinaus von den Patienten sehr gut vertragen, wobei sie kein Jucken hervorrufen.